ÜBER DIE WERTIGKEIT DES SCHLAFENTZUGES

ALS PROVOKATIONSMETHODE IM ROUTINE - EEG

URSULA FÜRST

1982

Diss
München

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Schrader

Über die Wertigkeit des Schlafentzugs als Provokationsmethode im Routine-EEG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Fürst
München 1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader
Mitberichterstatter: OA Dr. med. A. Ross
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1984

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung - Problemstellung	1
2.	Material und Methode	4
2.1.	Material	4
2.2.	Methode	5
3.	Ergebnisse	16
3.1.	Gesamterkrankung	16
3.1.1.	Diagnosegruppen	16
3.1.2.	Häufigkeitsaufschlüsselung	18
3.2.	Provokationsmethode der EEG-Ableitung	18
3.2.1.	Häufigkeitsverteilung der pathologischen EEG-Befunde nach Schlafentzug	19
3.2.1.1.	Geschlechtsspezifische Häufigkeit bei Schlafentzug	20
3.2.2	Häufigkeitsverteilung der pathologischen EEG-Befunde nach medikamentöser Schlafinduktion	20
4.	Diskussion	21
5.	Zusammenfassung	29
6.	Literaturverzeichnis	32

1. Einleitung - Problemstellung

Noch heute ist die von HANS BERGER vor bald sechzig Jahren entdeckte Elektroencephalographie eines der wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel in der Neurologie. Als schmerzlose und nicht invasive Untersuchungsmethode stellt sie ein den Patienten nicht belastendes Verfahren dar, über den funktionellen Zustand des Gehirns Aufschlüsse zu erhalten. Klinische Diagnosen können durch EEG alleine nicht gestellt, jedoch präzisiert, beschleunigt und korrigiert (10) und die weitere Untersuchung diagnostisch unklarer Fälle in eine bestimmte Richtung gelenkt werden (14).

Um die Ausbeute an positiven Befunden zu erhöhen, werden verschiedene Aktivationsmethoden eingesetzt. Dies gilt in erster Linie für die Epilepsie, bei der das Ruhe-EEG relativ häufig pathologische Veränderungen vermissen läßt, ferner für die Diagnostik nicht-epileptischer Prozesse (4).

GIBBS und GIBBS (12) führten 1947 den natürlichen und auch den medikamentös induzierten Schlaf in die EEG-Diagnostik ein, berichteten auch neben anderen (22) über die "krampfschwellensenkende" Wirkung von Schlafentzug.

Seit dieser Zeit hat sich die Methode der Ableitung nach Schlafentzug zur Aufdeckung epileptischer Phänomene eine zentrale Position unter den Provokationsverfahren erworben. MATTSON et al. (15) fanden bei Patienten mit

Epilepsien und negativem Wach-EEG eine Informationszuwachsrate von 34% im Schlafentzugs-EEG, PRATT et al. (16) konnten von einem Ergebnis von 41% berichten. Je nach Zusammensetzung des Patientengutes registrierten andere Autoren (1,2,7,8,11,13,17,18,23,26) zwischen 32% und 73% "Krampfaktivität" nach Schlafentzug. Dagegen konnten nur CERONI et al. (3) diese Befunde bei 26 Epileptikern nicht bestätigen

Als eigentlich provozierender Faktor wurde das spontane Einschlafen während der Registrierung erkannt; Tiefschlafstadien erscheinen nicht erforderlich, da sich die meisten epileptischen Entladungen aufgrund verschiedener Untersuchungen gerade in den leichten und mittleren Schlafstadien zeigen (2,5,6,9,24). Auch wird diskutiert, daß der Schlafentzug zumindest mehr Provokationswirkung als der Schlaf auf das EEG hat (19).

Die Aussagekraft von medikamentös induziertem Schlaf auf die EEG-Registrierung gegenüber der Schlafableitung nach Schlafentzug ist heute nach wie vor umstritten. Etliche Autoren konnten in den letzten Jahren eine zum Teil deutlich, zum Teil sogar signifikant geringere Provokationswirkung von medikamentös erzeugtem Schlaf nachweisen (2,7,18,19) und somit die Wertigkeit der Schlafentzugsmethode betonen. Bei breiter Indikation - über die Anfallsdiagnostik hinausgehend - sinkt jedoch die diagnostische Aussage auf 15 - 40% pathologischer, durch Schlafentzug aktivierter Befunde (2,21).

Somit stellte sich zunehmend die Frage, inwieweit sich für den klinisch tätigen Neurologen bei einem relativ unselektierten Patienten-

gut ein Informationsgewinn ergibt, welcher die Anforderung an den Patienten und seine Umgebung sowie auch den technischen und zeitlichen Aufwand dieser Methode rechtfertigt.

RITTER et al. (17) kamen bezüglich dieser Fragestellung zu dem Ergebnis, daß diese den Kranken doch wohl wenig belastende Provokationsmethode bei nicht allzu breiter Indikationsstellung für den Kliniker guten Informationswert hat und nicht ausschließlich für die Epilepsie-Diagnostik zu reservieren ist.

In einer kleineren, heterogenen Patientengruppe mit Kopfschmerzen unklarer Genese, cerebralen Gefäßprozessen, Verhaltensstörungen und Angaben über frühkindliche Cerebralschädigung konnten in ca. 25% diagnostisch weiterführende Informationen erzielt werden gegenüber der Hauptgruppe der Anfallskranken in ca. 40%. Wenig ergiebig zeigte sich in dieser Untersuchung das Schlafentzugs-EEG mit 15% in der relativ großen Patientengruppe, wo der Verdacht auf eine cerebral gesteigerte "Krampfbereitschaft" aufgrund von klinischen Hinweisen geäußert worden ist (14).

Die vorliegende Arbeit will nun dem bereits vorhandenen Material über den Einsatz des EEG nach Schlafentzug bei breiter Indikationsstellung neue Ergebnisse gegenüberstellen und somit zur Diskussion der Frage der Wertigkeit dieser Aktivationsmethode im klinischen Routinebetrieb beitragen.

2. Material und Methode

2.1. Material

Von 1978 bis 1980 wurden in der EEG-Abteilung der neurologischen Klinik der Universität München bei 233 erwachsenen Patienten (143 Männer und 90 Frauen) als zusätzliche Provokationsmethode Schlaf-EEGs angefordert, entweder nach Schlafentzug oder nach Medikamentengabe. In 207 Fällen wurde Schlafentzug durchgeführt, in 26 Fällen der Schlaf medikamentös durch Chlorprothixen (Truxal R) induziert. Diese Untersuchung berücksichtigt nur diejenigen Patienten, bei denen ein zuvor durchgeführtes Routine-Wach-EEG keine Auffälligkeiten bot, d.h. höchstens geringgradige Allgemeinveränderungen zeigte. Keiner der anderen Patienten stand unter antikonvulsiver Medikation, der größte Teil befand sich in stationärer Behandlung.

Das Indikationsgebiet war breitgefächert, da nicht nur von der neurologischen Klinik, sondern auch aus anderen Abteilungen, vornehmlich von den Internistischen Kliniken um eine weiterführende diagnostische Hilfestellung gebeten und auch die Indikation zu Provokationsmaßnahmen gestellt wurde.

In 58 Fällen (38 Männer und 20 Frauen) wurde bei anamnestisch gesicherten oder höchstwahrscheinlichen Anfällen um Feststellung der Anfallsform gebeten. In weiteren 52 Fällen (37 Männer und 15 Frauen) mit dringendem Verdacht auf ein cerebrales Anfallsleiden wurde um

Ausschluß einer "Krampfbereitschaft" bzw. eines Herdbefundes gebeten.

79 Patienten (39 Männer und 40 Frauen) kamen mit Diagnosen aus dem weiten Gebiet "synkopaler" Anfälle mit der Bitte um Ausschluß einer cerebralen Genese. 22 Patienten (11 Männer und 11 Frauen) litten an passageren Hirnfunktionsstörungen im Sinne von Cephalgien, ischämischen Attacken und postcommotionalen Beschwerden.

Bei ebenfalls 22 Patienten (18 Männer und 4 Frauen) bestanden insofern "gesicherte" Diagnosen, als bei ihnen entzündliche Gehirnerkrankungen, Schädeltraumen, Tumore bzw. raumfordernde Prozesse, vaskuläre Prozesse und in zwei Fällen eine anlagebedingte Störung bekannt war. Auch bei den letzten beiden Gruppen wurde unter anderem um Ausschluß erhöhter "Krampfbereitschaft" gebeten (siehe auch Abb.1, Seite 11).

2.2. Methode

Der Jenaer Psychiater HANS BERGER vermochte 1924 die ersten Hirnstrombilder von der unversehrten Kopfhaut des Menschen abzuleiten und beobachtete an einem Seitengalvanometer bei Ruhe regelmäßige Potentialschwankungen, von ihm "Alpha-Wellen" genannt. 1929 veröffentlichte er seine Ergebnisse und konnte in der Folgezeit bis 1939 nahezu alle weiteren grundlegenden Beobachtungen machen. Er wurde somit zum Begründer der klinischen Elektroencephalographie, einem heute als Routine-Untersuchung allgemein bekannten Verfahren.

Auch intensive neurophysiologische Forschungen der letzten Jahre brachten keine endgültig sichere Erklärung des Entstehungsmechanismus der auf der Kopfschwarte abgeleiteten Potentialschwankungen. Fest steht lediglich, daß das Hirnwellenbild eine synchronisierte elektrische Tätigkeit großer Nervenzellenkomplexe des Cortex wiedergibt und daß die Alpha-Wellen eine Ruhetätigkeit des Gehirns darstellen. Man nimmt heute an, daß die Stromquellen des EEG vor allem parallel angeordnete Dendritenbäume tiefer gelegener Neurone sind.

Die Potentialschwankungen des EEG entstehen in der Hirnrinde, werden jedoch durch fördernde oder hemmende Einflüsse subcortikaler Strukturen und durch Afferenzen aus der Peripherie und von entfernten Rindenanteilen beeinflußt. Noch ist unklar, ob subcortikale Impulszuflüsse für die Existenz der cortikalen Potentialschwankungen notwendig sind. Eine Regelung des cortikalen Tonus durch Beeinflussung seitens der Sinnesbahnen als spezifischen Projektionssystemen und seitens der Formatio reticularis des Hirnstammes als unspezifischem Projektionssystem erscheint jedoch unbestritten.

Zur Ableitetechnik hat die Internationale EEG-Kommission das sogenannte Ten-Twenty-System empfohlen, das eine Standardposition mit fest definierten Abständen und Lokalisationspunkten der Elektroden vorsieht. Bei diesem System können maximal 25 Elektroden plaziert werden (4,14). In der Regel sind - außer bei besonders schwierigen lokalisatorischen Fragestellungen - Ableitungen mit 16 - 21 Elektroden jedoch aus-

reichend (4). Hierbei werden mit speziell dafür vorgesehenen Elektrodenhauben an symmetrischen Punkten über beiden Schädelhälften 8 Elektrodenpaare angebracht, und zwar 3 über der Frontal-, 2 über der Temporal- und jeweils eines über der Zentral-, Parietal- und Occipitalregion; dazu kommen bei Routineableitungen fakultativ zwei Bezugselektroden an den Ohrläppchen und drei (unpaare) Elektroden in der Medianlinie. Die standardisierte Elektodenposition entspricht einer Vierteilung der fronto-occipitalen Verbindungsmeridiane, wobei die beiden temporalen und parasagittalen Längsreihen über jeder Schädelhälfte jeweils von einer fronto-polaren und einer occipitalen Elektrode zusammengefaßt werden. Maßgeblich für die Vergleichbarkeit und die diagnostische Ergiebigkeit der Aufzeichnungen ist nicht unbedingt die Vielzahl der benutzten Elektroden, sondern daß diese tatsächlich an symmetrischen Ableitepunkten plaziert sind und die Abstände der einzelnen Elektroden sowohl in den Längs- wie auch in den Querreihen nach einer festen prozentualen Einteilung (entsprechend dem Ten-Twenty-Schema) genau gleich sind.

Zur Herstellung von bestimmten Ableiteprogrammen werden die Elektroden in sogenannten "Montagen" zusammengeschaltet. In einer Montage werden mehrere Ableitungen, der Anzahl der benutzten EEG-Kanäle entsprechend, kombiniert. Ein vollständiges "Programm" umfaßt mehrere Montagen, die nacheinander eingestellt werden. Bevorzugt werden bei Routine-Programmen bipolare Ableitungen in Längs- und Querreihen sowie

Bezugsableitungen zum Ohrläppchen. Die Reihenfolge der Ableitungen hängt weitgehend von der Gewohnheit der einzelnen Labors bzw. Spezialisten und von der Zahl der verfügbaren Kanäle im EEG-Gerät ab.

Während bei bipolarer Ableitung die Potentialdifferenz zwischen zwei aktiven Elektroden registriert wird, die relativ nahe beieinander liegen, ist für die Bezugsableitung bzw. sogenannte "unipolare" Ableitung kennzeichnend, daß eine aktive Elektrode gegen eine fernab liegende weniger aktive Bezugselektrode (üblicherweise von der parasagittalen Längsreihe zum gleichseitigen Ohr) geschaltet wird. Der Vorzug der bipolaren gegenüber der Bezugsableitung besteht darin, daß wegen der relativ engen Elektrodendistanz das visuelle Beurteilen von Herdveränderungen erleichtert wird, wogegen bei der Bezugsableitung wegen des weiten Elektrodenbegriffs bzw. des stärkeren Potentialgefälles eher die Seitendifferenzen verdeutlicht werden. Die bipolare Methode ist, was Form und Größe der Potentiale angeht, ungenau, da sie sich auf zwei aktive Zentren stützt; der Nachteil der Bezugsableitung besteht darin, daß in die Ohrelektroden Anomalien aus der Temporalregion einstreuen, die sich über allen Ableitebereichen gleichermaßen bemerkbar machen und damit eine generalisierte Tätigkeit vortäuschen können. Wegen der verschiedenartigen Vor-und Nachteile wird heute allgemein bei den Ableiteprogrammen eine Kombination beider Methoden angewendet.

Die in neuerer Zeit entwickelten automatischen Analyseverfahren haben die visuelle Auswertung der EEG-Kurven durch einen Analysator bisher nicht befriedigend ersetzen können. Automatische Verfahren stellen nicht zuletzt wegen des großen apparativen Aufwandes keine Alternative, sondern lediglich eine Ergänzung der herkömmlichen visuellen Auswertung bei gezielten Fragestellungen dar, wobei im Gegensatz zu dieser die quantitative Frequenz- und Amplitudenanalyse gegenüber der Strukturanalyse (Mustererkennung) im Vordergrund steht.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit fanden unter üblichen klinischen Routinebedingungen statt: Die Patienten blieben in der Nacht vor der Ableitung möglichst lange wach bzw. wurden dazu vom Klinikpersonal auch angehalten. Vorübergehende kürzere Schlafphasen konnten und sollten jedoch nicht verhindert werden, sodaß meist nicht ein totaler, sondern eher ein partiell zu bezeichnender Schlafentzug mit entsprechendem Schlafdefizit erzielt wurde. Kaffee und andere, cerebral stimulierende Getränke waren nicht gestattet, ebenso wurde von Nikotingenuß abgeraten.

Die Ableitungen erfolgten am Morgen nach der Entzugsnacht gegen acht Uhr über einen Zeitraum von ungefähr 30 - 45 Minuten. Es wurden Klebeelektroden benutzt, die Registrierung erfolgte nach internationalem Ableiteschema mit einem 1-Kanal-Schreiber. Zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung wurde versucht, den Patienten wachzuhalten. Eine abschließende Hyperventilation fand nicht statt, diese war bereits in der

Routine-Wach-Untersuchung erfolgt.

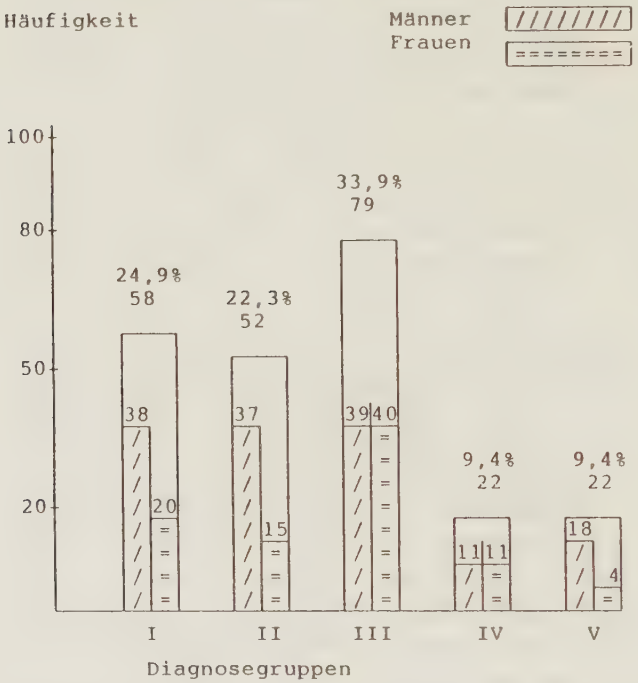
Bei der überwiegenden Mehrzahl der vorliegenden Fälle wurde zur EEG-Ableitung Schlafentzug als Provokationsmethode gewählt. Lediglich 25 Fälle aus dem Gesamtkollektiv wurden statt der Schlafentzugsableitung einer Ableitung nach medikamentöser Schlafinduktion unterzogen. Als schlafanstoßendes Medikament wurde in allen Fällen Chlorprothixen in einer Standarddosis von 50 mg intramuskulär verabreicht. Die zuletzt genannte Methode erwies sich allerdings insofern als problematisch, da oftmals mit der Dosis von 50mg Truxal keine Schlafstadien erreicht wurden, wogegen nach einer Zusatzdosierung unter Umständen zu tiefe Schlafstadien erzielt wurden.

Wegen dieses Problems der schlechten Steuerbarkeit wurden die Methode der medikamentösen Schlafinduktion zur Provokation von Abnormitäten schließlich in der vorliegenden Untersuchung gar nicht mehr verwendet.

Die Kurvenanalysen erfolgten visuell von einem einzelnen erfahrenen Arzt ohne automatisch-maschinelle Hilfe. Als diagnostisch weiterführende Befunde wurden eindeutige "Krampfpotentiale", Herdveränderungen sowie mittelschwere bis schwere Allgemeinveränderungen gewertet. Als Vorbedingung dafür, daß überhaupt eine Provokationsmethode eingesetzt wurde, galt ein unauffälliges Routine-Wach-EEG, das (auch nach dreiminütiger Hyperventilation) allenfalls diskrete Allgemeinveränderungen aufweisen durfte.

Abbildung 1: Gesamtkrankengut

Einteilung der untersuchten Patienten nach Diagnosegruppen und Geschlecht



Gruppe I: Klinisch gesicherte cerebrale Anfälle

Gruppe II: Verdacht auf cerebrale Anfälle

Gruppe III: Synkopale und andersartige, nicht-epileptische Anfälle

Gruppe IV: Passagere Hirnfunktionsstörungen (ischämische Attacken; postcommotionelles Syndrom; Kopfschmerz-Syndrom)

Gruppe V: Cerebrale Prozesse vaskulärer, tumoröser, entzündlicher, degenerativer Genese; posttraumatische Zustände; anlagebedingte Störungen

Tabelle 1:

Indikation zum EEG nach Schlafentzug (siehe Diagnose-schema, Abb.1)	Anzahl der Untersuchten	Anzahl der pathologischen Befunde (in %)
insgesamt	208	53 (27,3%)
Gruppe I	44	24 (54,5%)
Gruppe II	46	16 (34,8%)
Gruppe III	66	8 (12,1%)
Gruppe IV	18	1 (5,6%)
Gruppe V	20	4 (20,0%)

Anzahl der nicht verwertbaren Ableitungen:	14 (6,7%)

Tabelle II:

Indikations-gruppe	Anzahl der pathologischen Befunde	Aufteilung nach Geschlecht Männer	Frauen
insgesamt	53	33	20
Gruppe I	24	15	9
Gruppe II	16	9	7
Gruppe III	8	5	3
Gruppe IV	1	-	1
Gruppe V	4	4	-

Abbildung 2: Häufigkeiten der verwertbaren EEG-Ableitungen nach Schlafentzug mit entsprechend pathologischen Befunden

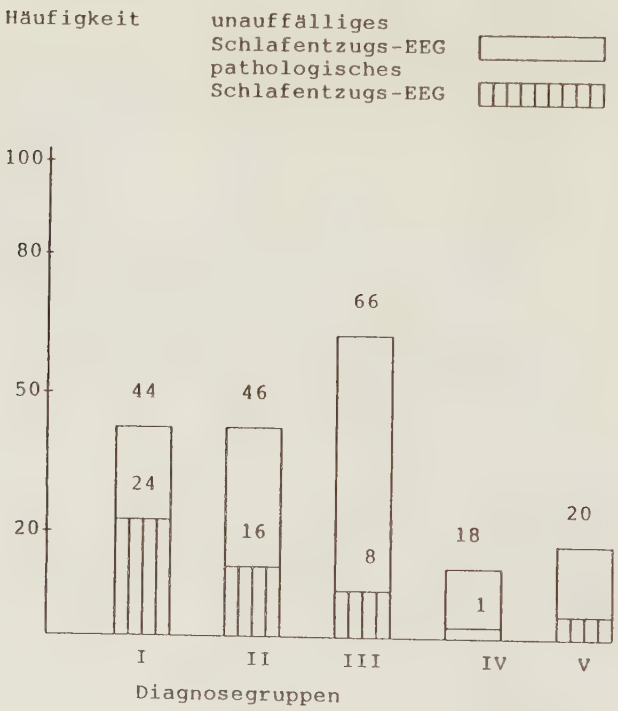


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der pathologischen Befunde, bezogen auf die jeweiligen Diagnosegruppen bzw. auf die insgesamt verwertbaren Ableitungen

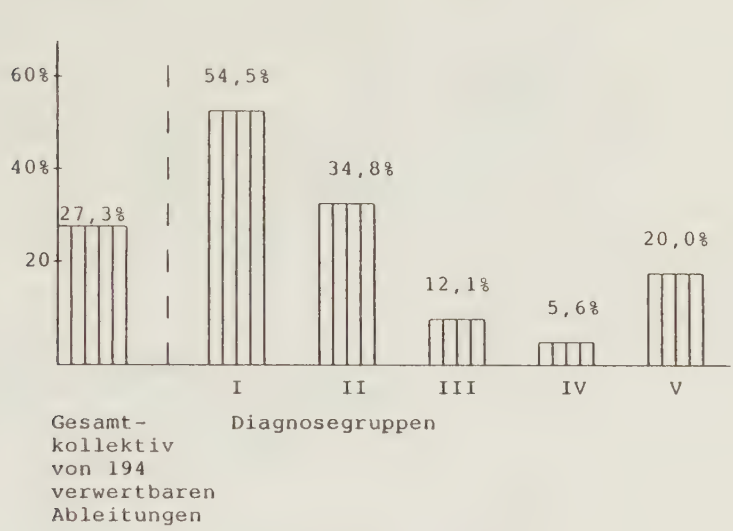
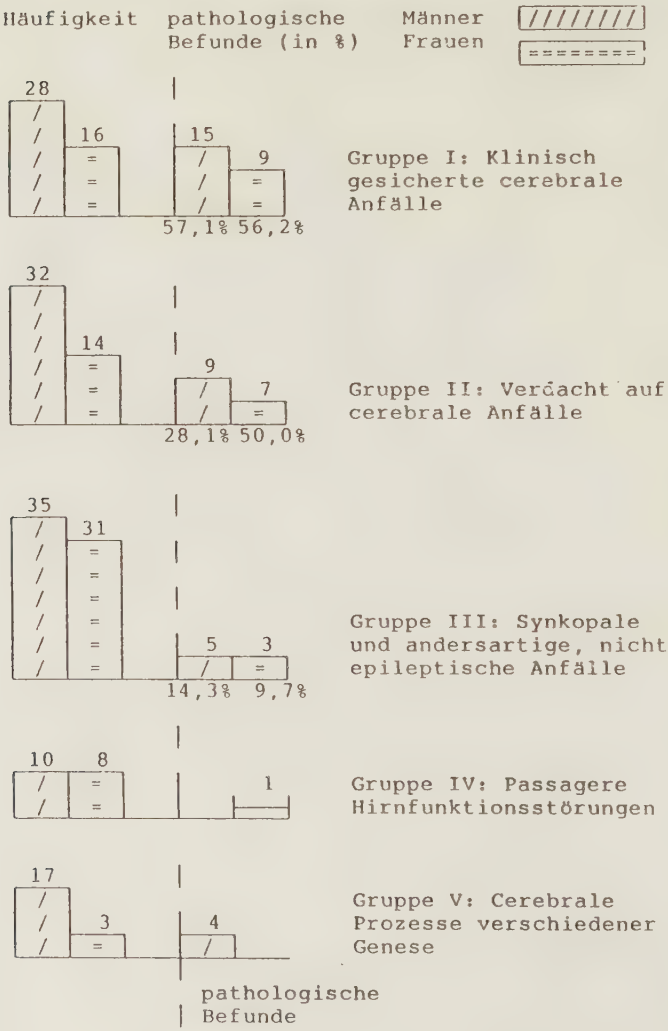


Tabelle III:

Indikation zum Schlaf-EEG nach Gabe von Truxal	Anzahl der Untersuchten	Anzahl der pathologischen Befunde
Gruppe I	9	3
Gruppe II	5	1
Gruppe III	9	-
Gruppe IV	2	-
Gruppe V	-	-
insgesamt	25	4

Abbildung 4: Geschlechtsspezifische Relationen der pathologischen EEG-Befunde entsprechend der einzelnen Diagnosegruppen



3. Ergebnisse

3.1. Gesamterkrankung

Bei insgesamt 233 Patienten wurde nach Vorliegen eines unauffälligen bis geringgradigen allgemeinveränderten Routine-Wach-EEGs eine Provokationsmethode angewendet. Bei dieser Anzahl handelte es sich um 143 Männer und 90 Frauen, was einer prozentualen Verteilung von 61,4% Männern gegenüber 38,6% Frauen am Gesamtkollektiv entspricht.

3.1.1. Diagnosegruppen

Die Patienten wurden folgenden fünf Diagnosegruppen zugeordnet:

Gruppe I:
Klinisch gesicherte cerebrale Anfälle.
Diese Gruppe beinhaltet nur Patienten mit anamnestisch bzw. durch stationäre Beobachtung gesicherten cerebralen Anfällen, wobei eine spezielle diagnostische Aufschlüsselung nach der Ätiologie nicht vorgenommen wurde. Von der klinischen Symptomatik her hatten Anfälle vom Grand - Mal - Typ zahlenmäßig eindeutig (ca. 92%) den Vorrang.

Gruppe II:
Verdacht auf cerebrale Anfälle.
Unter diese Gruppe werden Fälle subsumiert, bei denen anamnestisch und nach dem klini-

schen Erscheinungsbild nicht zweifelsfrei entschieden werden konnte, ob es sich um epileptische Anfälle handelte, wenngleich diese Verdachtsdiagnose doch sehr wahrscheinlich war.

Gruppe III:

Synkopale und andersartige nicht-epileptische Anfälle.

Diese Gruppe umfaßt zum einen kreislaufabhängige Anfälle von ohnmachtsähnlichem Charakter, zum andern narkoleptische, tetanische, tetaniforme und psychogene Anfälle.

Gruppe IV:

Passagere Hirnfunktionsstörungen.

Bei dieser Gruppe handelte es sich um vorübergehende, vollständig reversible cerebrale Störungen unterschiedlicher Ätiologie ohne morphologisch faßbare Hirnschädigung (z.B. transitorisch ischämische Attacken, funktionell bedingte Cephalgien und postcommotionelle Beschwerden).

Gruppe V:

Cerebrale Prozesse vaskulärer, tumoröser, entzündlicher, degenerativer Genese; posttraumatische Zustände sowie anlagebedingte Störungen.

Diese sehr inhomogen Gruppe umfaßt alle Fälle mit morphologisch gesicherten Hirnsubstanzschädigungen unterschiedlichster Ätiologie.

3.1.2. Häufigkeitsaufschlüsselung

Wie Abbildung I graphisch darstellt, ist die Diagnosegruppe III (synkopale und andersartige nicht-epileptische Anfälle) mit Abstand die umfangreichste (33,9%), gefolgt von Gruppe I und II (gesicherte und nicht gesicherte cerebrale Anfälle), die nur 24,9% bzw. 22,3% am Gesamtkrankengut betragen. Gegenüber diesen drei Hauptgruppen umfaßt die Anzahl der Patienten in den Gruppen IV (passagere Hirnfunktionsstörungen) und V (cerebrale Prozesse verschiedener Genese) zusammen nur etwa ein Fünftel am Gesamtkrankengut (jeweils 9,4%).

Das zahlenmäßige Überwiegen der Männer am Gesamtkollektiv macht sich lediglich in den Gruppen I,II und V bemerkbar, während die Geschlechtsverteilung in den Gruppen III und IV gleich oder annähernd gleich ist.

Wie Abbildung 1 zeigt, liegt in den Gruppen I, II und V der Prozentsatz der männlichen gegenüber den weiblichen Patienten um das Doppelte bis fast um das Vierfache höher.

3.2. Provokationsmethoden der EEG-Ableitung

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (89%) Schlafentzug als Provokationsmethode benützt, während medikamentös (durch Truxal R) induzierter Schlaf zur Aktivation von EEG-Veränderungen nur bei 11% der Patienten zur Anwendung kam. Bezüglich der Schlafentzugsmethode muß hinzu-

gefügt werden, daß diese bei 11 der 208 Fälle zu keinen diagnostisch verwertbaren Hirnstromkurven führte, entweder weil es bei der Ableitung zu Zwischenfällen gekommen war (1 generalisierter Krampfanfall, rezidivierendes Erbrechen), oder weil die Versuchspersonen bei der Ableitung nur mangelhaft entspannt waren, was zu Nichterreichen von Schlafstadien und zu übermäßiger Artefaktstörung führte.

Im Endeffekt blieben für die Auswertung der Schlafentzugsableitungen also 194 Fälle übrig. Die auffallend niedrige Anzahl der medikamentös induzierten Schlaf-EEGs (25 Patienten) ergibt sich - wie bereits im Kapitel Methodik angeführt - aus der Tatsache, daß diese Provokationsmethode allzugroßen Unsicherheitsfaktoren (schlechte Steuerbarkeit der Dosierung) unterworfen schien.

3.2.1. Häufigkeitsverteilung der pathologischen EEG-Befunde nach Schlafentzug

Wie in Abbildung 2 und Tabelle II dargestellt, waren bei einer Gesamtzahl von 194 verwertbaren Ableitungen 27,3% pathologische Befunde zu erheben. Bei der Häufigkeitsverteilung entsprechend der einzelnen Diagnosegruppen ergibt sich, daß der höchste Prozentsatz an pathologischen Befunden (54,5%) in der Gruppe I (klinisch gesicherte cerebrale Anfälle) erreicht wird, gefolgt von der Gruppe II (Verdacht auf cerebrale Anfälle), die ebenfalls eine vergleichsweise hohe Ausbeute an pathologischen Befunden ergibt (34,8%).

Demgegemüber ist in den Diagnosegruppen III (synkopale und andersartige nicht-epileptische Anfälle), IV (passagere Hirnfunktionsstörungen) und V (cerebrale Prozesse verschiedener Genese) der Anteil an pathologischen Befunden mit 12,1%, 5,5% und 20,0% deutlich geringer.

3.2.1.1. Geschlechtsspezifische Häufigkeit bei Schlafentzug

Bei der Häufigkeitsaufschlüsselung nach männlichem und weiblichem Geschlecht ergibt sich bezüglich der insgesamt verwertbaren und der pathologischen EEG-Befunde in den einzelnen Diagnosegruppen die in Abbildung 4 dargestellte Zahlenrelation.

3.2.2. Häufigkeitsverteilung der pathologischen EEG-Befunde nach medikamentöser Schlafinduktion

Entsprechend Tabelle III konnten von den 25 mit dieser Methode untersuchten Patienten nur in 4 Fällen (17,4%) diagnostisch weiterführende pathologische Befunde aufgezeigt werden. Drei dieser Fälle stammten aus der Diagnosegruppe I der klinisch gesicherten cerebralen Anfälle, einer gehörte der Gruppe II der nicht gesicherten cerebralen Anfälle an.

4. Diskussion

Die Schlafableitung nach Schlafentzug ist zweifellos die physiologischste Methode zur Provokation von EEG-Abnormitäten, und zwar insbesondere von Anfallsmustern, weshalb die medikamentöse Aktivierungsmethode zunehmend von ihr verdrängt wurde (25). Auch bei unseren EEG-Untersuchungen wurde diese Methode wegen der schlechten Steuerbarkeit im Hinblick auf die zu erreichenden Schlaftiefen ziemlich bald zugunsten der Schlafentzugsmethode verlassen. Ein Vergleich beider Methoden und auch wesentliche Aussagen zum Thema "medikamentös induzierter Schlaf" sind wegen der sehr geringen Fallzahl daher in der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

In der Literatur wird die Wirkung des medikamentös induzierten Schlafes auf das EEG gegenüber Schlaf nach Schlafentzug nach wie vor kontrovers dargestellt. BECHINGER et al. (2) betonten 1973, daß die Anwendung von Medikamenten zur Schlafinduktion durch die Methode des Schlafentzugs überflüssig wird, da für das Auftreten pathologischer Veränderungen tiefere Schlafstadien, wie sie durch die medikamentöse Schlafinduktion in der Regel erreicht werden, gar nicht wichtig sind, denn die pathologischen Veränderungen treten meist schon in den leichteren Schlafstadien wie in der Ermüdungs- oder Einschlafphase (ebenso wie in der Aufwachphase) auf. So scheint der Schlafentzug als solcher auch mehr Provokationswirkung zu besitzen als der eigentliche Schlaf nach Schlafentzug.

RUMPL et al. (19) fanden zum Beispiel in einer entsprechenden Studie, daß bei den Patienten, bei denen unmittelbar nach Schlafentzug positive EEG-Befunde vorhanden waren, sieben Stunden nach dem Schlafentzug diese pathologischen Veränderungen nicht mehr nachweisbar waren. Sie wiesen damit auf die überlegene Wirkung des Schlafentzugs gegenüber dem medikamentös induzierten Schlaf hin. Weiterhin zeigte diese Studie, bei der 28 Patienten zum Vergleich sowohl der Schlafentzugsmethode als auch der medikamentös induzierten Schlafableitung (Truxal) unterzogen wurden, daß von den insgesamt 19 pathologischen Befunden nur 5 nach medikamentöser Schlafinduktion, dagegen 14 nach Schlafentzug auftraten.

Auch ROWAN et al. (18) betonten die Wertigkeit der Schlafentzugsmethode gegenüber medikamentöser Schlafinduktion. Sie fanden 1982 in einer Vergleichsstudie der beiden Methoden bei 43 Patienten mit Anfallsleiden bzw. Verdacht auf Anfallsleiden einen signifikant größeren Informationszuwachs von 44% bei Schlafentzugsableitung gegenüber 14% bei Schlafableitung nach medikamentöser Schlafinduktion.

Im Gegensatz zu den einseitigen Befürwortern der Schlafentzugsmethode wiesen DEGEN et al. (7) 1981 in einer Vergleichsstudie bei 115 Patienten mit komplexen Partialanfällen eine 58%-ige Provokationsrate bei beiden Methoden nach.[1)]

---

1) Hierbei wurde zur medikamentösen Schlafinduktion Promazin-Hydrochlorid benutzt; die Schlafentzugsableitung wurde nach 24-stündigem Schlafentzug durchgeführt.

Als Pluspunkt für das medikamentös induzierte Schlaf-EEG sieht DEGEN an, daß dieses für den stationären Routinebetrieb bequemer durchzuführen sei. Er empfiehlt deshalb auch, bei Patienten mit unauffälligem Wach-EEG für praktische Zwecke zunächst ein medikamentös induziertes Schlaf-EEG zu registrieren und nur in Fällen, wo dieses keine pathologischen Befunde erbringt, zur Schlafentzugsmethode überzugehen.

In derselben Arbeit betrachteten die Autoren, erstmals in der Literatur, ihre Ergebnisse auch unter dem Aspekt einer geschlechtsspezifischen Verteilung. Sie fanden in ihrem Patientenkollektiv beim weiblichen Geschlecht signifikant mehr epileptische Aktivität (65%) nach Schlafentzug als bei Männern (41%). Eine vergleichbare Zahlenrelation konnte in unserer Arbeit lediglich in der Diagnosegruppe II der wahrscheinlichen cerebralen Anfälle gefunden werden, wohingegen bei den gesicherten cerebralen Anfällen und auch in der Gruppe III der "synkopalen Anfälle" eine geringgradige Bevorzugung des männlichen Geschlechts an pathologischen Befunden - ohne statistische Relevanz - gefunden wurde (siehe Abb. 4). Diese möglicherweise zufälligen Ergebnisse bleiben für die Zukunft an größeren Kollektiven zu überprüfen, auch hinsichtlich eventueller Zusammenhänge mit der Schlafentzugsmethode.

Nach den bisher vorliegenden Literaturangaben hat sich die Provokationsmethode des Schlafentzugs in der neurologischen Diagnostik bisher auf ein kleines Anwendungsgebiet beschränkt. Die

Indikation bezog sich in der Regel nur auf gesicherte bzw. wahrscheinliche cerebrale Anfälle (2). In den letzten Jahren hat sich jedoch zunehmend die Frage nach einer breiteren Indikationsstellung ergeben (17), da nach und nach die Meinung entstand, daß sich auch bei anderen neurologischen Erkrankungen durch diese Provokationsmethode ein diagnostischer Informationszuwachs ergeben könnte.

In der vorliegenden Untersuchung wurden in einem Großklinikum 233 Patienten mit einer neurologischen Symptomatik, die bei einer Routine-EEG-Ableitung einen unauffälligen Befund aufgewiesen hatten, zur weiteren diagnostischen Abklärung einer Provokationsmethode unterzogen. Zur Diskussion der Ergebnisse wurde das Patientenkollektiv - entsprechend den zuvor gestellten, klinischen Indikationen - in verschiedene Diagnosegruppen unterteilt. In Anbetracht der inhomogenen Zusammensetzung des von uns untersuchten Patientengutes war natürlich nicht zu erwarten, daß die Ausbeute an pathologischen EEG-Befunden der in der in der Literatur angegebenen Erfolgsquote entsprach. Laut Literaturangaben liegt diese Erfolgsquote an diagnostisch weiterführenden Befunden nach Schlafentzug je nach der Zusammensetzung der Diagnosegruppen zwischen 32% und 73% (1,2,7,8,11,13,17,18,23,26). Hinzuzufügen ist, daß bei diesen Prozentangaben auch Kinder-EEGs miteinbezogen wurden, welche in der Regel nach Provokation durch Schlafentzug einen höheren Prozentsatz an pathologischen Befunden aufweisen als Erwachsenen-EEGs.

In unserer Untersuchung konnte von den 194 überhaupt verwertbaren EEG-Ableitungen - ohne Berücksichtigung der Diagnosegruppe - ein diagnostisch weiterführender Befund nur in 27,3% der Fälle (entsprechend 53 Patienten) registriert werden. Betrachtet man nur die Gruppe der klinisch gesicherten cerebralen Anfälle, so konnten immerhin 54% der Fälle einen Informationszuwachs erzielen; bei der Gruppe der nicht gesicherten cerebralen Anfälle lag der Prozentsatz etwas niedriger, nämlich bei 34,8%. Diese relativen Häufigkeitsangaben gelten bei unserer Studie jedoch nur für Erwachsenen-EEGs.

Analysiert man im einzelnen die vorliegenden Ergebnisse, so läßt sich erneut die hohe Wertigkeit des Schlafentzugs-EEGs für die Anfallsdiagnostik bestätigen. Als relativ gering erwies sich dagegen die Ausbeute an pathologischen EEG-Befunden in der Gruppe der oft klinisch gegenüber anderen Anfallstypen schwer abzugrenzenden "synkopalen Anfälle", die lediglich in 12,1% der Fälle diagnostisch weiterführende Befunde aufwies. Dieser niedrige Prozentsatz erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß dieser Gruppe eine nicht unbeträchtliche Zahl von Patienten mit psychogene bzw. anderweitigen, nicht cerebral bedingten Anfällen angehören, bei denen ohnehin keine pathologischen EEG-Veränderungen zu erwarten sind.

Den niedrigsten Prozentsatz an pathologischen Befunden, nämlich nur 5,6% der Fälle, erreichte in unserer Studie die Gruppe IV der passageren Hirnfunktionsstörungen. Diese geringe Erfolgsquote ist insofern erwartungsgemäß, da es sich hierbei um reversible Störungen handelt, wobei

entweder überhaupt keine nachweisbaren bioelektrischen Veränderung auftreten oder diese so flüchtig sind, daß sie sich dem Nachweis durch das EEG unter Umständen entziehen. Einen mäßig hohen Informationszuwachs von 20% erzielte demgegenüber die Gruppe V der cerebralen Prozesse mit morphologisch faßbaren Substanzschädigungen, bei denen auch Fälle mit Anlagestörungen und Folgezuständen nach alten Hirninsulten bzw. Hirntraumen subsumiert wurden, welche ebenfalls oft keine EEG-Veränderungen mehr aufweisen. Eine Studie mit ähnlich inhomogener Zusammensetzung der Fälle bzw. der Fallgruppen wurde u.a. von RITTER et al. (17) 1977 bei 576 Patienten durchgeführt. Hierbei läßt sich jedoch kein unmittelbarer Vergleich mit unseren Diagnosegruppen anstellen, weil diese Autoren eine ganz andersartige Gruppenzuordnung vornahmen. Faßt man in der Studie von RITTER die diagnostischen Untergruppen, die sich nicht auf (gesicherte oder wahrscheinliche) cerebrale Anfallsleiden beziehen, zusammen und bildet daraus einen Durchschnittswert der relativen Häufigkeiten an pathologischen Befunden, so ergibt sich eine relativ hohe Ausbeute von 24%. Obwohl unser Prozentsatz bezüglich der nicht-epileptischen Fälle mit durchschnittlich 12,1% nicht so hoch liegt wie in der (inhaltlich anders aufgeschlüsselten) Untersuchung von RITTER, berechtigt dieses Ergebnis doch zu der Auffassung, daß die Provokationsmethode des Schlafentzugs nicht ausschließlich für die Epilepsie-Diagnostik reserviert werden sollte, sondern auch bei breiter Indikationsstellung in der Routine-Diagnostik Einlaß finden sollte.

In diesem Zusammenhang ist noch zu diskutieren, ob eine strikte Schlafentzugs-Dauer von 24 Stunden bzw. ein Ganznacht-Entzug, wie er von den meisten Autoren (2,15,16,17,20,22) bisher sowohl für die Patienten als auch für das Personal als zumutbar erachtet wurde[1)], für die Routine-Diagnostik überhaupt notwendig ist. WITTENBECHER/KUBICKI (25) wiesen erstmals 1976 auf die weitaus geringere Belastung der Patienten und der EEG-Abteilung eines partiellen Schlafentzugs (im Sinne einer Verkürzung des Nachtschlafes) hin, eine Vorgehensweise, wie sie besonders bei ambulanten Patienten sehr zweckmäßig erscheint. Hierbei wurde je nach Altersstufe der Schlafentzug zu verschiedenen Tages- und Nachtstunden festgelegt (Kleinkinder durften von 22 - 6 Uhr, 4 - 14-Jährige von 24 - 6 Uhr und Jugendliche und Erwachsene von 1 - 6 Uhr schlafen), während die EEG-Registrierung wegen der physiologischerweise mittags zu erwartenden Vigilanzminderung bei allen Patienten zur Mittagszeit stattfanden. Der effektive Informationsgewinn erwies sich bei dieser Methode gegenüber dem Ganznacht-Entzug als durchaus vergleichbar: Bei 636 Patienten mit Anfallsverdacht konnten mit der verkürzten Schlafdauer in 53,6% der Fälle ekektroencephalographische Anfallszeichen

---

1) DEISENHAMMER et al. (8) führen hierzu aus, daß der Schlafentzug ja keine "unnatürliche" bzw. ungwöhnliche Belastung, sondern eine - hinsichtlich der heutigen unregelmäßigen Lebensweise - gewissermaßen lebensnahe Provokationsmethode darstelle.

provoziert werden. Nur in wenigen Fällen war zu einer weitergehenden, diagnostischen Abklärung ein durchgreifender, länger dauernder Schlafentzug notwendig. Die Autoren meinten abschließend feststellen zu können, daß für Routineableitungen Schlafreduktionen in der Regel ausreichen seien und der größere Aufwand eines Ganznacht-Schlafentzugs nur bei einem kleinen Patientengut zur Zusatzinformation betrieben werden müsse (25).

Bei unserer Untersuchung wurde bezüglich der Durchführung des Schlafentzugs ein Kompromiß gewählt. Es wurde zwar kein im strikten Sinne "partieller", d.h. zeitlich reduzierter Schlafentzug vorgenommen, jedoch wurde das Reglement eines Ganznacht-Entzugs relativ großzügig gehandhabt. Die Patienten erhielten zwar Anweisung, die Nacht über wach zu bleiben, jedoch wurde vom Personal nicht ständig nachkontrolliert, ob dieser Anweisung auch kontinuierlich nachgekommen wurde, sodaß anzunehmen ist, daß es bei den Patienten zu vorübergehenden Schlafphasen kam. Unter diesem Aspekt wäre der Ausdruck eines "partiellen" Schlafentzugs auch bei unserern Patienten durchaus zutreffend. Die beschriebene, im Rahmen eines Klinikbetriebes gut vertretbare Handhabung des Schlafentzugs stellt unserer Ansicht nach weder für die Patienten, noch für das Personal eine übertrieben hohe Belastung dar und scheint deshalb für eine routinemäßige Anwendung durchaus geeignet.

5. Zusammenfassung

Es wurden in der Neurologischen Klinik der Universität München 233 erwachsene Patienten mit unterschiedlichen Indikationsstellungen nach Vorliegen eines unauffälligen bzw. höchstens geringgradigen allgemein veränderten Routine-Wach-EEGs einer Provokationsmethode unterzogen. Bei 208 Patienten wurde das EEG nach Schlafentzug abgeleitet, bei 25 Patienten fand die EEG-Registrierung während medikamentös induzierten Schlafes (mit Truxal) statt. Ein Vergleich beider Methoden kann wegen der geringen Fallzahl der medikamentös induzierten Schlafableitungen nicht durchgeführt werden .

Die Anzahl der nicht verwertbaren Ableitungen betrug 14, nur ein einziges Mal hatte sich die Komplikation eines generalisierten Krampfanfalles ergeben. Die Bevorzugung der Schlafentzugsmethode fand aus Gründen der besseren Handhabung dieser Methode gegenüber der schlecht steuerbaren medikamentösen Schlafinduktionsmethode statt.

Es wurde kein "totaler" Schlafentzug durchgeführt, sondern ein keineswegs streng kontrolliertes Wachen von einer Nacht, sodaß von einer Annäherung an "partiellen" Schlafentzug im Sinne von Schlafreduktion gesprochen werden könnte.

Die Wertigkeit der Schlafentzugsmethode wurde bezüglich der klinischen Indikationsstellungen untereinander und auch mit den bisher aus der Literatur bekannten Ergebnissen verglichen. Es ergab sich in dieser Arbeit, daß die weiterführende diagnostische Aussagekraft

der Provokationsmethode des Schlafentzugs in Übereinstimmung mit der Literatur am größten ist im Bereich der anamnestisch gesicherten oder wahrscheinlichen cerebralen Anfälle mit 54,5% und 34,8%. Da sich jedoch auch bei breiter Indikationsstellung in den sehr inhomogenen Diagnosegruppen der "synkopalen Anfälle", der "passageren Hirnfunktionsstörungen" und der "cerebralen Prozesse verschiedener Genese" in durchschnittlich 12,6,% der Fälle ein diagnostischer Informationszuwachs erzielen ließ, erscheint es uns in Übereinstimmung mit der Literatur (17) ebenfalls nicht zweckmäßig, diese Provokationsmethode ausschließlich für das selektierte Patientengut mit cerebralen Anfällen zu reservieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Bechinger, D., & Kornhuber, H.H.: The sleep deprivation in childhood. Electroencephal. clin. Neurophysiol., 1976, 41, 654.

2:. Bechinger, D., Kriebel, J., & Schlager, M.: Das Schlafentzug-EEG, ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei cerebralen Anfällen. Z. Neurol., 1973, 205, 193-206.

3. Ceroni, G.B., Sabattini, L., Gambi, D., & Lugaresi, E.: Effetti della "Sleep deprivation" in epilettici. Riv. Neurol., 1967, 37, 305-320.

4. Christian, W.: Klinische Elektroencephalographie (2.Aufl.). Stuttgart: Thieme, 1975.

5. Degen, R.: Die diagnostische Bedeutung des Schlafs nach Schlafentzug unter antiepileptischer Therapie. Nervenarzt, 1977, 48, 314-320.

6. Degen, R.: A study of the diagnostic value of resting and sleeping EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. EEG clin. Neurophysiol., 1980, 49, 577-584.

7. Degen, R., & Degen, H.-E.: A comparative study of the diagnostic value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures. Z. Neurol., 1981, 225, 85-93.

8. Deisenhammer, E., & Klingler, D.: Das Schlafentzugs-EEG bei Kranken mit gesicherter und fraglicher Epilepsie sowie bei Kranken ohne epileptische Anfälle. Z. EEG-EMG, 1978, 9, 38-42.

9. Delange, P., Castan, P., Cailhac, J., & Passizabt, P.: Etude du sommeil de nuit au cours d'épilepsies centrencephaliques et temporales. Rev. neurol., o.Jahr, 106-113.

10. Gänshirt, H.: Electroencephalograhie. Wiss. Beiblatt zur Materia Med. Nordmark, 1963, 48.

11. Geller, M. R., Gourdji, N., Christoff, N., & Fox, E.: The effect of sleep deprivation of the EEGs of epileptic children. Develop. med. child. neurol., 1969, 11, 771-776.

12. Gibbs, E. L., & Gibbs, F. A.: Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies during sleep. Res. Publ. Ass. nervn.ment. Dis, 1947, 26, 266-376.

13. Klingler, D., & Deisenhammer, E.: EEG following sleep deprivation: Comparison of patients with unequivocal epileptic seizures and persons without these. Electroencephal. clin. Neurophysiol., 1977, 43, 556.

14. Kugler, J.: Electroencephalographie in Klinik und Praxis (2.Aufl.). Stuttgart: Thieme, 1966.

15. Mattson, R.H., Pratt, K.L., & Calverly, J.R.: Electroencephalograms of epilepsies following sleep deprivation. Arch. Neurol., 1965, 13, 310-315.

16. Pratt, K.L., Mattson, R.H., Weikers, N.J., & Williams: EEG activation of epileptics following sleep deprivation: A prospective study of 114 cases. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1968, 24, 11-15.

17. Ritter, G., Becker, A., & Duensing, F.: Zum diagnostischen Wert des EEGs nach Schlafentzug. Nervenarzt, 1977, 48, 365-368.

18. Rowan, J.A., Veldhuisen, R.J., & Nagelkerke, N.J.: Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1982, 54, 357-364.

19. Rumpl, E., Lorenzi, E., Bauer, G., & Hengl, W.: Zum diagnostischen Wert des EEG nach Schlafentzug. Z. EEG-EMG, 1977, 8, 205-209.

20. Scollo-Lavizzari, G., & Pralle, W.: Schlaf und Schlafentzug in der Epilepsiediagnostik. Z. EEG-EMG, 1973, 4, 188-192.

21. Silverman, D., & Morisaki, A.: Re-evaluation of sleep electroencephalography. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1958, 10, 425-431.

22. Weinberg, M.H.: Fatigue as a precipitating factor in latent epilepsy. J. nerv. ment. Dis., 1945, 101, 251-256.

23. Welch, I.K., & Stevens, J.B.: Clinical value of the electroencephalogram following sleep deprivation. Aerospace med., 1971, 42, 349-351.

24. White, P., Dyken, M., Grant, P., & Jackson, L.: Electroencephalographic abnormalities during sleep as related to the temporal distribution of seizures. Epilepsia, 1962, 3, 167-174.

25. Wittenbecher, H., & Kubicki, St.: Kurzschlafableitungen nach vorangegangener Schlafreduzierung. Auswertung von 719 Registrierungen. Z. EEG-EMG, 1982, 13, 86-91.

26. Zangemeister, W.H., & Schwarz, J.R.: Diagnostic value of short-sleep EEG after sleep deprivation. Electroencephal. clin. Neurophysiol., 1977, 43, 481.

Lebenslauf

Am 16.Oktober 1950 wurde ich als erstes von drei Kindern des Arztes für Frauenheilkunde, Dr.med Josef Fürst und seiner Ehefrau, Dr.med Hanna Fürst, geborene Hollmann, in München geboren.

Nach vier Grundschuljahren in Straubing besuchte ich dort das humanistische Johannes-Thurmair-Gymnasium und legte im Juni 1969 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1969/70 begann ich ein Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wechselte 1972 auf das Studium der Humanmedizin über. 1972 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, 1976 die Ärztliche Prüfung. Anschließend arbeitete ich als Medizinalassistentin zunächst auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach, dann an der Krankenanstalt Dr. May in Kreuth im Bereich der Inneren Medizin. Die Approbation als Arzt erhielt ich im Juli 1978, bis Ende 1978 war ich weiterhin in Kreuth tätig, anschließend als Assistenzärztin in der gynäkologischen Privatklinik Dr. Roth in München bis Juli 1980.

Am 15.7.1980 begann ich meine Fachausbildung für Psychiatrie im Bezirkskrankenhaus Mainkofen, war ab 1.4.1981 bis 1.9.1982 als Assistenzärztin in der Psychiatrischen Abteilung des Augsburger Westkrankenhauses tätig. Seit 1.9.1982 arbeite ich als Assistenzärztin am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München.

Herrn Prof. Dr. med. A. Schrader danke ich für die Überlassung des Themas.
Herrn OA Dr. med. A. Ross danke ich für die immer freundliche Betreuung.